

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dexamethasone Kalceks, 4 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 1 mL ampułka zawiera deksametazonu sodu fosforan, w ilości odpowiadającej 4 mg deksametazonu fosforanu.

Każda 2 mL ampułka zawiera deksametazonu sodu fosforan, w ilości odpowiadającej 8 mg deksametazonu fosforanu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL roztworu zawiera około 3 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, wolny od widocznych cząstek.

pH roztworu wynosi od 7,0 do 8,5

Osmolalność 270 do 310 mOsmol/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### 1. Podanie ogólnoustrojowe

Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest często używany w następujących nagłych przypadkach zaczynając od wysokiej dawki:

- Leczenie i profilaktyka obrzęku mózgu w guzach mózgu (po zabiegu chirurgicznym i po naświetleniu rentgenowskim) oraz po urazie rdzenia kręgowego.
- Stan wstrząsu anafilaktycznego (np. reakcja na środek kontrastowy), w połączeniu z adrenaliną, produktami leczniczymi przeciwhistaminowymi i właściwym uzupełnieniem objętości (uwaga: strzykawki mieszane).
- Wstrząs pourazowy / profilaktyka pourazowego „płuca wstrząsowego”.
- Ciężkie zaostrzenia astmy (tylko z jednocześnie stosowanymi sympatykomimetykami).
- Ostre, ciężkie dermatozy (np. pęcherzyca zwykła (łac. *pemphigus vulgaris*), erythrodermia (łac. *erythrodermia*)).
- Ciężkie choroby krwi (np. ostra plamica małopłytkowa, niedokrwistość hemolityczna, jako produkt leczniczy towarzyszący w leczeniu białaczki).
- Jako leczenie drugiego rzutu w ostrej niewydolności kory nadnerczy (przełom Addisona).

Dexamethasone Kalceks jest stosowany w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała wynoszącej co najmniej 40 kg), którzy wymagają tlenoterapii.

##### 2. Podanie miejscowe

- Terapia okołostawowa i naciekowa np. w zapaleniu okołostawowym barku, zapaleniu

nadkłykcia, zapaleniu kaletki maziowej, zapaleniu pochewek ścięgnistych, zapaleniu wyrostka rylcowatego.

- Iniekcje dostawowe, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeśli poszczególne stawy są zajęte lub niewystarczająco reagują na leczenie ogólnoustrojowe, towarzyszące reakcjom zapalnym w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawkowanie zależy od nasilenia objawów patologicznych, indywidualnej odpowiedzi pacjenta oraz od wielkości stawu podczas stosowania dostawowego.

Glikokortykosteroidy należy stosować tylko tak długo – i tylko w tak małych dawkach – jak jest to absolutnie konieczne do osiągnięcia i utrzymania pożądanego działania.

W przypadku, gdy wymagane jest podawanie dużych dawek jednorazowo, należy rozważyć zastosowanie produktu leczniczego zawierającego deksametazon o większej mocy na jednostkę objętości.

#### *1. Podanie ogólnoustrojowe*

#### **W leczeniu i profilaktyce obrzęku mózgu w guzach mózgu (pooperacyjnie i po naświetleniu) oraz po urazach rdzenia kręgowego**

W zależności od przyczyny i ciężkości dawka początkowa wynosi 8-10 mg (do 80 mg) dożylnie (łac. *iv.*), następnie 16-24 mg (do 48 mg)/dobę podzielona na 3-4 (6) pojedyncze dawki *iv.* przez 4-8 dni. Długotrwałe podawanie mniejszych dawek fosforanu deksametazonu może być konieczne podczas radioterapii oraz w leczeniu zachowawczym nieoperacyjnych guzów mózgu.

W przypadku **wstrząsu anafilaktycznego**, najpierw zastrzyk adrenaliny *iv.*, następnie 40-100 mg (dzieci 40 mg) *iv.* wstrzyknięcie, powtarzane w razie potrzeby.

#### **Wstrząs po ciężkim urazie / profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego**

Początkowo 40-100 mg (dzieci 40 mg) *iv.*, powtórzenie dawki po 12 godzinach, lub co 6 godzin 16-40 mg przez 2-3 dni.

W przypadku **ciężkich zaostrzeń astmy**, 8-40 mg *iv.* tak wcześnie, jak to możliwe; w razie potrzeby powtarzane wstrzyknięcia 8 mg co 4 godziny.

W przypadku **ostrej, ciężkiej dermatozy** i **ciężkich chorób krwi**, początkowe leczenie 20-40 mg deksametazonu fosforanu *iv.* i dalsze leczenie, w zależności od ciężkości przypadku, taką samą dawką dobową lub mniejszymi dawkami w ciągu pierwszych kilku dni i przejście na terapię doustną.

W leczeniu **ostrej niewydolności kory nadnerczy** (przełom Addisona), rozpoczęcie leczenia 4-8 mg deksametazonu fosforanu *iv.*

#### **W leczeniu COVID-19**

*Pacjenci dorośli:* 6 mg *iv.*, raz na dobę do 10 dni.

*Osoby w podeszłym wieku, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby (w małych dawkach (6 mg na dobę) i przez krótki czas stosowania):* Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

*Dzieci i młodzież:* Pacjentom pediatrycznym (młodzież w wieku 12 lat lub starszym o masie ciała co najmniej 40 kg) jest zalecane stosowanie 6 mg *iv.*, raz na dobę przez maksymalnie 10 dni.

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od odpowiedzi klinicznej i indywidualnych wymagań pacjenta.

## 2. Podanie miejscowe

W przypadku miejscowego leczenia naciekowego, okołostawowego i dostawowego w ściśle aseptycznych warunkach, wstrzyknięcia 4 mg lub 8 mg fosforanu deksametazonu. Do wstrzyknięcia do małego stawu wystarczy 2 mg fosforanu deksametazonu. W zależności od ciężkości schorzenia, nie należy wykonywać więcej niż 3-4 nacieki lub 3-4 wstrzyknięcia na staw. Odstęp między wstrzyknięciami nie powinien być krótszy niż 3-4 tygodnie.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz również punkt 5.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczna modyfikacja dawki (patrz również punkt 5.2).

### Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku do 14 lat, w trakcie długotrwałego leczenia, po każdej 3-dniowej kuracji należy wprowadzić 4-dniową przerwę w leczeniu (terapia przerywana), ze względu na ryzyko zaburzeń wzrostu.

### Sposób podawania

Podanie dożylnie, domięśniowe, dostawowe lub miejscowe (nasączenie iniekcyjne). Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/do infuzji jest zwykle podawany dożylnie powoli (2-3 minuty) w ostrych stanach chorobowych, poprzez wstrzyknięcie lub infuzję. Można go jednak podawać również domięśniowo (tylko w wyjątkowych przypadkach), jako miejscowe nasączenie iniekcyjny lub dostawowo.

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Układowe zakażenia grzybicze; układowe zakażenia, chyba że zastosowano swoistą terapię przeciwzakaźniową.

Wstrzyknięcie dostawowe jest przeciwwskazane w przypadkach:

- zakażenia w obrębie lub w bezpośrednim sąsiedztwie stawu wymagającego leczenia;
- bakteryjnego zapalenia stawów;
- niestabilności stawu wymagającego leczenia;
- skłonności do krwawień (samoistnej lub spowodowanej przez leki przeciwzakrzepowe);
- zwapnienia okołostawowego;
- pozanaczyniowej martwicy kości;
- zerwania ścięgna;
- stawu Charcota.

Podanie nasiękowe bez dodatkowego leczenia przyczynowego jest przeciwwskazane w przypadku występowania zakażeń w miejscu podania.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

### *Ostra niewydolność kory nadnerczy*

Nagłe przerwanie leczenia, które trwało dłużej niż 10 dni, może spowodować rozwój ostrej niewydolności kory nadnerczy. W związku z tym dawkę należy powoli zmniejszać, jeśli planowane

jest przerwanie leczenia. W zależności od dawki i czasu trwania leczenia, niewydolność kory nadnerczy spowodowana terapią glikokortykosteroidami może utrzymywać się przez kilka miesięcy, a w indywidualnych przypadkach nawet przez ponad rok po zakończeniu leczenia.

Jeśli w trakcie leczenia wystąpią szczególne sytuacje stresu fizycznego (np. wypadek, zabieg chirurgiczny, poród) może być konieczne tymczasowe zwiększenie dobowej dawki fosforanu deksametazonu. Podawanie glikokortykosteroidów może być również wymagane w sytuacjach stresu fizycznego, jeśli niewydolność kory nadnerczy utrzymuje się po zakończeniu leczenia.

*Ryzyko zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych i oportunistycznych*  
Leczenie fosforanem deksametazonu, ze względu na działanie immunosupresyjne może prowadzić do wzrostu ryzyka zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych i oportunistycznych. Objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia mogą być maskowane, co utrudnia diagnozę. Szczególna ostrożność jest wymagana w ostrych zakażeniach wirusowych (wirusowe zapalenie wątroby typu B, *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, *Varicella*, opryszczkowe zapalenie rogówki). W przypadku ostrych i przewlekłych zakażeń bakteryjnych należy zastosować celowaną antybiotykoterapię.

Utajone zakażenia, takie jak gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby typu B, mogą ulec reaktywacji. U pacjentów z gruźlicą w wywiadzie, deksametazon należy stosować wyłącznie z profilaktyką gruźlicy.

W przypadku grzybic układowych należy jednocześnie zastosować leczenie przeciwgrzybicze. W przypadku niektórych chorób pasożytniczych (zakażenie amebą, nicieniami) należy stosować jednocześnie terapię przeciw pasożytniczą. U pacjentów z rozpoznaną lub podejrzaną infekcją owsików glikokortykosteroidy mogą prowadzić do jej aktywacji i proliferacji.

#### *Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów*

Nie należy odstawiać kortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów, którzy są już leczeni kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (doustnymi) z innych powodów (np. pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), ale nie wymagają suplementacji tlenem.

#### *Przełom w postaci guza chromochłonnego*

Po podaniu ogólnoustrojowych kortykosteroidów zgłaszano przełom w postaci guza chromochłonnego, który może być śmiertelny. Kortykosteroidy powinny być podawane wyłącznie pacjentom z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny stosunku ryzyka do korzyści.

Szczególna ostrożność jest wskazana w następujących sytuacjach:

- Od około 8 tygodni przed i do 2 tygodni po profilaktycznych szczepieniach z użyciem żywych szczepionek: Przebieg chorób wirusowych może być szczególnie ciężki u pacjentów leczonych deksametazonem. Szczególnie zagrożone są dzieci z upośledzoną odpornością (z obniżoną odpornością), a także osoby, które jeszcze nie chorowały na odrę lub ospę wietrzną. W przypadku kontaktu takich osób z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną podczas leczenia deksametazonem należy natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym, który w razie potrzeby może zastosować leczenie zapobiegawcze. Zobacz także „Szczepienia” poniżej.
- Osteoporoza: W zależności od dawkowania i czasu trwania leczenia należy spodziewać się negatywnego wpływu na metabolizm wapnia; stąd konieczne jest dodatkowe podawanie wapnia i zaleca się witaminę D. Należy rozważyć dodatkowe leczenie u pacjentów z istniejącą wcześniej osteoporozą. U pacjentów z ciężką osteoporozą stosować tylko w sytuacjach zagrażających życiu lub przez krótkie okresy. U pacjentów w podeszłym wieku należy przeprowadzić szczegółową analizę korzyści/ryzyka oraz trzeba zachować czujność pod kątem działań niepożądanych, takich jak osteoporoza.
- Cukrzyca: Nadzór kliniczny i dostosowanie leczenia przeciw cukrzycowego.
- Wywiad psychiatryczny, w tym ryzyko samobójstwa (zarówno w przeszłości lub obecnie): Proponowany jest nadzór neurologiczny lub psychiatryczny.
- Zaburzenia czynności nerek: Jednoczesne skuteczne leczenie choroby podstawowej i ciągłe monitorowanie.

- *Myasthenia gravis*: możliwe jest początkowe nasilenie objawów po podaniu kortykosteroidów; stąd staranny i ostrożny dobór dawki początkowej.

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

U pacjentów z wrzodami przewodu pokarmowego, wskazane jest jednoczesne leczenie lekami przeciwwrzdowymi, a także uważna obserwacja (w tym monitorowanie rentgenowskie lub gastroskopia).

Ze względu na ryzyko perforacji jelita, fosforan deksametazonu może być stosowany wyłącznie w ściślejszych wskazaniach i pod odpowiednią kontrolą, u pacjentów z:

- ciężkim wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego z ryzykiem perforacji,
- powstawaniem ropni lub zakażenia ropne,
- zapaleniem uchyłków,
- zespoleniem jelitowo-jelitowym (bezpośrednio po operacji).

Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji przewodu pokarmowego mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów.

#### *Ryzyko zaburzeń ścięgien*

Ryzyko zaburzeń ścięgien, zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna wzrasta po jednoczesnym stosowaniu doustnych fluorochinolonów i kortykosteroidów.

#### *Szczepienia*

Zasadniczo, szczepienia z użyciem szczepionek inaktywowanych są możliwe. Jednakże należy pamiętać, że w przypadku podawania dużych dawek kortykosteroidów odpowiedź immunologiczna i w konsekwencji skuteczność szczepienia może być osłabiona.

#### *Ryzyko reakcji anafilaktycznych*

Mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

#### *Terapia długotrwała*

W terapii długotrwałej, wskazane są regularne kontrole lekarskie (w tym kontrole okulistyczne w odstępach trzymiesięcznych); po stosunkowo dużych dawkach należy zachować ostrożność, aby zapewnić odpowiednią podaż potasu i ograniczenie sodu, a także monitorować stężenie potasu w surowicy.

#### *Ciąża*

Kobiety powinny powiadomić lekarza prowadzącego, jeśli są w ciąży lub zajądą w ciążę.

#### *Zaburzenia serca i naczyniowe*

Wskazana jest uważna obserwacja pacjentów z ciężką niewydolnością serca.

W przypadku trudnego do kontrolowania nadciśnienia tętniczego, konieczne jest skojarzone leczenie hipotensyjne i regularna kontrola. Bradykardia może wystąpić po dużych dawkach deksametazonu.

U pacjentów z niewydolnością serca konieczne jest jednoczesne skuteczne leczenie choroby podstawowej oraz stała kontrola.

#### *Kardiomiopatia przerostowa*

Występowanie kardiomiopatii przerostowej notowano po ogólnoustrojowym podaniu niemowlętom przedwcześnie urodzonym kortykosteroidów, w tym deksametazonu. W większości zgłoszonych przypadków było to działanie przemijające po odstawieniu leku. U niemowląt przedwcześnie urodzonych leczonych ogólnoustrojowo deksametazonem, należy wykonać ocenę diagnostyczną i monitorować czynność i strukturę serca (patrz punkt 4.8).

#### *Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe*

Kortykosteroidów nie należy stosować u pacjentów z urazem głowy lub udarem, ponieważ prawdopodobnie nie przyniosą korzyści lub mogą nawet zaszkodzić.

#### *Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumor lysis syndrome)*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano zespół rozpadu guza (TLS) u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Pacjenci z wysokim ryzykiem TLS, tacy jak pacjenci z wysokim wskaźnikiem proliferacji, dużą masą guza i dużą wrażliwością na cytostatyki, powinni być ściśle kontrolowani i leczeni z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności.

#### *Zaburzenia widzenia*

Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy takie jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn; może do nich należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, np. centralna chorioretinopatia surowicza (CSC, ang. *central serous chorioretinopathy*), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z jaskrą zamkniętego i otwartego kąta.

W przypadku owrzodzenia i urazu rogówki konieczna jest ścisła kontrola i leczenie okulistyczne.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku, wymagana jest dokładna ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz zachowanie ostrożności ze względu na działania niepożądane takie jak osteoporoza.

#### *Dzieci i młodzież*

Wcześniejsze dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (<96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież w fazie wzrostu, nie powinny być leczone, chyba że jest to ściśle wskazane.

#### *Informacje związane z określonymi sposobami podawania*

##### *Podanie domięśniowe*

Dexamethasone Kalceks należy podawać domięśniowo tylko w wyjątkowych przypadkach, z następujących powodów:

- możliwa miejscowa nietolerancja i wyniszczenie tkanek (zanik tkanki tłuszczowej i mięśni);
- niedokładność w dawkowaniu: początkowo zbyt duża dawka, później niewystarczające działanie.

##### *Podanie dożylnie*

Podczas podawania dożylnego, fosforan deksametazonu należy wstrzykiwać powoli (2–3 minuty), ponieważ zbyt szybkie podanie może skutkować krótkotrwałymi skutkami ubocznymi w postaci nieprzyjemnego mrowienia lub parestezji, które same w sobie są nieszkodliwe i trwają do 3 minut.

##### *Podanie dostawowe*

Dostawowe podawanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zakażenia stawów. Przedłużone i powtarzane stosowanie glikokortykosteroidów w obrębie obciążonych stawów może prowadzić do pogorszenia zmian degeneracyjnych stawów. Jedną z możliwych przyczyn jest przeciążenie objętego chorobą stawu po ustąpieniu bólu lub innych objawów.

##### *Podanie miejscowe*

W przypadku stosowania miejscowego, wymagana jest czujność pod kątem możliwych ogólnoustrojowych działań niepożądanych i interakcji.

##### *Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy zawiera około 3 mg sodu na mL roztworu, co odpowiada 0,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ponieważ ten produkt leczniczy może być rozcieńczany roztworami zawierającymi sól (patrz punkt 6.6), należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikozydy naparstnicy:	Nasilenie działania glikozydów ze względu na niedobór potasu
Saluretyki:	Nasilenie wydalania potasu
Leki przeciwcukrzycowe:	Zmniejszona redukcja glikemii
Pochodne kumaryny:	Działanie przeciwzakrzepowe może być osłabione lub nasilone. Podczas jednoczesnego stosowania konieczne jest dostosowanie dawki
Efedryna:	Osłabienie działania kortykosteroidów
Ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, prymidon i inne produkty lecznicze indukujące CYP3A4:	Osłabienie działania kortykosteroidów
Ketokonazol, itraconazol, rytonawir, kobicystat, antybiotyki makrolidowe i inne produkty lecznicze, które hamują CYP3A4:	Podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami CYP3A, w tym produktami zawierającymi kobicystat, można spodziewać się zwiększonego ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Należy unikać takich połączeń, chyba że korzyści przewyższają zwiększone ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych kortykosteroidów; w takim przypadku pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ogólnoustrojowego działań kortykosteroidów
Niesteroidowe leki przeciwzapalne/leki przeciwrheumatyczne (np. salicylany i indometacyna):	Zwiększenie ryzyka owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego
Leki antykoncepcyjne zawierające estrogen:	Nasilenie działania kortykosteroidów
Prazykwantel:	Możliwe zmniejszenie stężenia prazykwantelu we krwi
Inhibitory ACE:	Zwiększone ryzyko zmian w morfologii krwi
Chlorochina, hydroksychlorochina, meflochina:	Zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i kardiomiopatii.
Somatropina:	Osłabienie działania somatropiny po długotrwałym podawaniu
Leki przeczyszczające:	Nasilona utrata potasu
Atropina, inne leki przeciwcholinergiczne:	Niewykluczony dodatkowy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego
Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie:	Rozluźnienie mięśni może utrzymywać się dłużej
Leki immunosupresyjne (cyklosporyna):	Zwiększona podatność na infekcje i zaostrzenie lub ujawnienie się nieaktywnych infekcji. W przypadku cyklosporyny dodatkowo zwiększa się ryzyko wystąpienia drgawek mózgowych
Bupropion:	Jednoczesne podawanie z ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami może zwiększać ryzyko drgawek
Fluorochinolony:	Zwiększone ryzyko zaburzeń ścięgien, zapalenia i zerwania ścięgien

Wpływ na badania diagnostyczne:

Reakcje skórne na testy alergiczne mogą być hamowane.

Protyrelina: Możliwe jest osłabione zwiększanie aktywności TSH po podaniu protyreliny.

Jeśli leczenie glikokortykosteroidami jest podawane 8 tygodni przed lub do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki, można spodziewać się osłabienia lub braku immunizacji.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Deksametazon przenika przez łożysko. W czasie ciąży, szczególnie w pierwszych trzech miesiącach, produkt leczniczy należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Dexamethasone Kalceks należy stosować w okresie ciąży wyłącznie w sytuacjach zagrożenia życia. W przypadku długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami w czasie ciąży, nie można wykluczyć zaburzeń wzrostu płodu. Podawanie kortykosteroidów ciężarnym zwierzętom może powodować wady rozwojowe płodu, w tym rozszczep podniebienia, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz może wpływać na wzrost i rozwój mózgu. Nic nie wskazuje na to, by kortykosteroidy prowadziły do zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia/rozszczep warg u ludzi. Patrz także punkt 5.3. Jeśli glikokortykosteroidy podaje się pod koniec ciąży, istnieje ryzyko wystąpienia atrofii kory nadnerczy u płodu, co może wymagać zastosowania leczenia substytucyjnego u noworodka, które należy stopniowo odstawiać. W badaniach wykazano zwiększone ryzyko hipoglikemii u noworodka, występujące po krótkim cyklu leczenia przed porodem kortykosteroidami, w tym deksametazonem, kobiet narażonych na wystąpienie późnego przedwczesnego porodu.

#### Karmienie piersią

Glikokortykosteroidy przenikają do mleka ludzkiego. Dotychczas nie zgłaszano szkodliwego działania na niemowlę. Niemniej jednak, powinny być one stosowane jedynie wtedy, gdy jest to ściśle wskazane w okresie karmienia piersią. Jeżeli konieczne jest zastosowanie większych dawek, należy przerwać karmienie piersią.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Należy jednak zwracać uwagę na wrzody żołądka i dwunastnicy (często związane ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami mogą dawać nieliczne objawy, jak również objawiać się zmniejszoną tolerancją glukozy i odporności na zakażenia.

Szczególnie podczas długotrwałego leczenia (dłuższym niż około 2 tygodnie), mogą wystąpić reakcje niepożądane na glikokortykosteroidy, które jako nasilone oddziaływania hormonalne, są podobne do zespołu Cushinga.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są wysoce zależne od dawki i czasu trwania leczenia, a zatem ich częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie zakażenia, wystąpienie, proliferacja lub reaktywacja zakażeń (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych oraz pasożytniczych i oportunistycznych), aktywacja owsików (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmiany w morfologii krwi (umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytemia).

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak arytmie, skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.

#### Zaburzenia endokrynologiczne



Zespół Cushinga (np. księżycowa twarz, otyłość tułowia), inaktywacja lub atrofia kory nadnerczy.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymanie sodu z powstawaniem obrzęków, zwiększone wydalanie potasu (uwaga: arytmie), przyrost masy ciała, zmniejszona tolerancja glukozy, cukrzyca, zwiększony apetyt, hipercholesterolemia i hipertriglicydemia.

#### Zaburzenia psychiczne

Psychoza, depresja, drażliwość, euforia, zaburzenia snu, labilność, lęk, mania, halucynacje, myśli samobójcze.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Guz rzekomy mózgu, manifestacja padaczki utajonej i zwiększona podatność na drgawki w przypadkach rozpoznanej padaczki.

#### Zaburzenia oka

Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (jaskra), zmętnienie soczewki (zaćma). Nasilenie objawów owrzodzenia rogówki, nasilenie wirusowego, grzybiczego i bakteryjnego zapalenia oka, nasilenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powiek, rozszerzenie źrenic, chemoza, jatrogenne perforacja twardówki, chorioretinopatia. W bardzo rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz (patrz również punkt 4.4).

#### Zaburzenia serca

Kardiomiopatia przerostowa u niemowląt przedwcześnie urodzonych (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (łac. *vasculitis*, także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Niestrawność, aktywacja i rozwój wrzodów żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki (u pacjentów predysponowanych, np. z powodu alkoholizmu), krwawienie z przewodu pokarmowego, ryzyko perforacji we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy (łac. *striae rubra*), ścieńczenie skóry (atrofia), punktowe krwawienia pod skórą (wybroczyny), siniaki (ang. *ecchymosis*), trądzik steroidowy, okołoustne zapalenie skóry, teleangiektazje, nadmierne owłosienie, zmiany pigmentacji skóry.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Oslabienie mięśni, zanik mięśni (atrofia), miopatia, zaburzenia ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, osteoporoza, aseptyczna martwica kości, opóźnienie wzrostu u dzieci, tłuszczakowatość nadtwardówkowa.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (brak miesiączki, hirsutyzm, impotencja).

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Wolniejsze gojenie się ran.

Podanie miejscowe: Możliwe miejscowe podrażnienie i oznaki nadwrażliwości (uczucie pieczenia, uporczywy ból), szczególnie po podaniu do oka. Nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej, jeśli kortykosteroidy nie są ostrożnie wstrzykiwane do jamy stawowej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań

niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane przypadki ostrego zatrucia deksametazonem. W przypadku przedawkowania można oczekiwać nasilenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), zwłaszcza zaburzeń endokrynologicznych, metabolizmu i równowagi elektrolitowej. Nie jest znane antidotum.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego; kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, zwykle, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02

Deksametazon jest monofluorowanym glikokortykosteroidem o znacznych właściwościach przeciwalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błonę komórkową, jak również wpływa również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów.

Z powodu długiego biologicznego okresu półtrwania, wynoszącego ponad 36 godzin, deksametazon należy do bardzo długo działających glikokortykoidów. W związku z jego długim czasem działania, codzienne stosowanie deksametazonu może prowadzić do kumulacji i przedawkowania.

Deksametazon wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5 razy silniejsze niż prednizolon i prednizon; w porównaniu do hydrokortyzonu jest 30 razy silniejszy; nie wykazuje działania mineralokortykosteroidowego.

Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez czynniki takie jak zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, kortykosteroidy mogą zapobiegać oddziaływaniu aktywowanych limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe.

#### Leczenie COVID 19

Badanie RECOVERY (ang. *Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*)<sup>1</sup> to inicjowane przez badacza, indywidualnie randomizowane, kontrolowane, otwarte adaptacyjne badanie platformowe, prowadzonym w celu oceny wpływu potencjalnych metod leczenia u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19.

Badanie zostało przeprowadzone w 176 szpitalach w Wielkiej Brytanii.

---

<sup>1</sup> [www.recoverytrial.net](http://www.recoverytrial.net)

6425 pacjentów przydzielono losowo do: grupy otrzymującej deksametazon (2104 pacjentów) lub grupy otrzymującej tylko standardową opiekę medyczną (4321 pacjentów). 89% pacjentów miało potwierdzone laboratoryjnie zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

W trakcie randomizacji, 16% pacjentów poddawanych było inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowemu utlenowaniu krwi, 60% otrzymywało tylko tlen (z lub bez wentylacji nieinwazyjnej), a 24% w żaden sposób nie wspomagano oddychania.

Średni wiek pacjentów wynosił 66,1 +/- 15,7 lat. Kobiety stanowiły 36% badanych pacjentów. U 24% pacjentów stwierdzono występowanie cukrzycy, u 27% choroby serca, a u 21% przewlekłej choroby płuc, w wywiadzie.

### Pierwszorzędowy punkt końcowy

Śmiertelność po 28 dniach była istotnie niższa w grupie leczonej deksametazonem niż w grupie podlegającej standardowej opiece medycznej, odnotowano odpowiednio 482 zgony w grupie 2104 pacjentów (22,9%) i 1110 zgonów w grupie 4321 pacjentów (25,7%) (współczynnik częstości, 0,83; 95% przedział ufności [CI], 0,75 do 0,93; P<0,001).

W grupie otrzymującej deksametazon częstość zgonów była niższa w porównaniu do grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną wśród pacjentów poddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej (29,3% vs. 41,4%; współczynnik częstości, 0,64; 95% CI, 0,51 do 0,81) oraz otrzymujących tlen bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej (23,3% vs. 26,2%; współczynnik częstości, 0,82; 95% CI, 0,72 do 0,94).

Brak wyraźnego wpływu deksametazonu u pacjentów, u których nie stosowano wsparcia oddechowego w czasie randomizacji (17,8% vs. 14,0%; współczynnik częstości, 1,19; 95% CI, 0,91 do 1,55).

### Drugorzędowe punkty końcowe

Pacjenci w grupie otrzymującej deksametazon byli hospitalizowani krócej w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej standardową opiekę medyczną (mediana, 12 dni vs. 13 dni) i mieli większe prawdopodobieństwo wypisu ze szpitala przy życiu w ciągu 28 dni (współczynnik częstości, 1,10; 95% CI, 1,03 do 1,17).

Zgodnie z pierwszorzędnym punktem końcowym, największy wpływ stosowania deksametazonu na wypisanie ze szpitala w ciągu 28 dni zaobserwowano u pacjentów, których poddawano inwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie randomizacji (współczynnik częstości, 1,48; 95% CI, 1,16 do 1,90), a następnie wśród pacjentów otrzymujących tylko tlen (współczynnik częstości, 1,15; 95% CI, 1,06-1,24), nie obserwowano korzyści ze stosowania u pacjentów, których nie poddawano tlenoterapii (współczynnik częstości, 0,96; 95% CI, 0,85-1,08).

Wynik	Deksametazon (N=2104)	Standardowa opieka medyczna (N=4321)	Współczynnik częstości lub ryzyka (95% CI) *
	<i>liczba/całkowita liczba pacjentów (%)</i>		
<b>Pierwszorzędowy wynik</b>			
Śmiertelność po 28 dniach	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75-0,93)
<b>Drugorzędowe wyniki</b>			
Wypisanie ze szpitala w ciągu 28 dni	1413/2104 (67,2)	2745/4321 (63,5)	1,10 (1,03-1,17)
Inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon †	456/1780 (25,6)	994/3638 (27,3)	0,92 (0,84-1,01)
Inwazyjna wentylacja mechaniczna	102/1780 (5,7)	285/3638 (7,8)	0,77 (0,62-0,95)
Zgon	387/1780 (21,7)	827/3638 (22,7)	0,93 (0,84-1,03)

\* Wskaźniki częstości zostały dostosowane do wieku w odniesieniu do wyników śmiertelności

w ciągu 28 dni i wypisu ze szpitala. Współczynniki ryzyka zostały dostosowane do wieku w odniesieniu do wyniku zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu i jej elementów składowych.

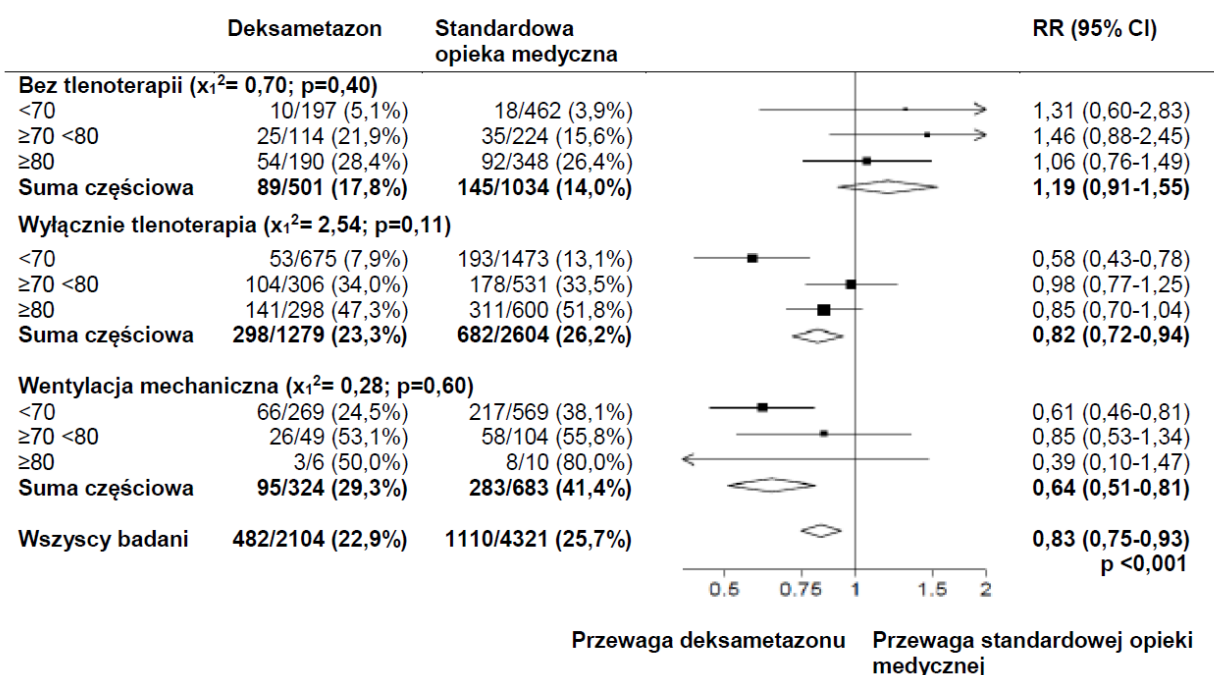
† Z tej kategorii wykluczeni są pacjenci, którzy byli poddawani inwazyjnej wentylacji mechanicznej w trakcie randomizacji.

### Bezpieczeństwo

Wystąpiły cztery ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAE) związane z badanym leczeniem: dwa związane z hiperglikemią, jedno związane z psychozą wywołaną steroidami oraz jedno ciężkie zdarzenie niepożądane związane z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wszystkie zdarzenia ustąpiły.

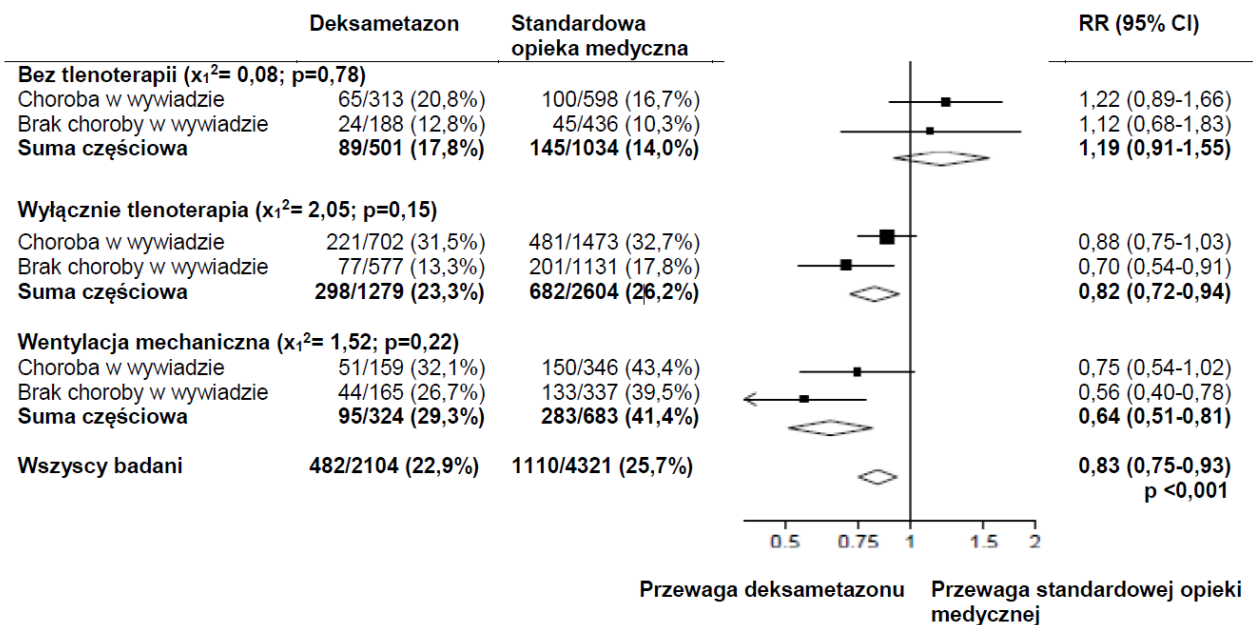
### Analizy podgrup

#### Wpływ alokacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wieku i wsparcia oddechowego w czasie randomizacji<sup>2</sup>



<sup>2</sup> (źródło: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

**Wpływ alokacji do grupy otrzymującej DEKSAMETAZON na śmiertelność w ciągu 28 dni, w zależności od wsparcia oddechowego w czasie randomizacji i występowania jakiegokolwiek choroby przewlekłej w wywiadzie<sup>3</sup>**



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Deksametazon jest wiązany z albuminami w osoczu w zależności od dawki. Po bardzo dużych dawkach, większość krąży niezwiązana we krwi, tj. niezwiązana z białkami. Frakcja niezwiązana (aktywna) kortykosteroidów wzrasta w przypadku hipalbuminemii.

### Przenikanie płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF)

U ludzi, w cztery godziny po podaniu dożylnym deksametazonu znakowanego radioaktywnie maksymalne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym odpowiada około 1/6 stężenia w surowicy.

### Transfer łożyskowy

Jak wszystkie glikokortykosteroidy, deksametazon może przenikać przez barierę łożyskową, ale w przeciwieństwie do większości innych kortykosteroidów nie jest metabolizowany.

### Przenikanie do mleka ludzkiego

Brak danych dotyczących deksametazonu. Niewielkie ilości glikokortykosteroidów przenikają do mleka ludzkiego, przy zasadniczym narażeniu niemowląt na poniżej 1/100 dawki dostępnej ogólnoustrojowo u matki karmiącej piersią. Niemniej jednak w przypadku stosowania większych dawek lub podczas długotrwałego leczenia należy przerwać karmienie piersią.

### Biotransformacja

Po dożylnym wstrzyknięciu fosforanu deksametazonu rozszczepienie estru jest bardzo szybkie. Wartości szczytowe wolnego alkoholu deksametazonowego są mierzone po 10 minutach. Deksametazon jest częściowo metabolizowany przez sprzężanie z kwasem glukuronowym lub siarkowym w wątrobie, a następnie wydalany głównie przez nerki.

### Eliminacja

Średni okres półtrwania deksametazonu w osoczu w fazie eliminacji u osób dorosłych wynosi  $4,1 \pm 1,3$  godziny. Deksametazon jest w dużej mierze wydalany przez nerki z moczem w postaci

<sup>3</sup> (źródło: Horby P. et al., 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> ; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>)

wolnego alkoholu deksametazonowego. Uszkodzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na eliminację deksametazonu. W ciężkich chorobach wątroby, np. zapaleniu wątroby, marskości wątroby, a także w czasie ciąży i podawania estrogenów wydłuża się okres półtrwania glikokortykosteroidów w fazie eliminacji.

U ludzi, fosforan deksametazonu jest wydalany głównie w postaci deksametazonu. W niewielkim stopniu cząsteczki ulegają uwodornieniu lub hydroksylacji, w wyniku czego powstają główne metabolity 6-hydroksydeksametazon i 20-dihydrodeksametazon. U ludzi, 30-40% ilości wydalanej z moczem wiąże się z kwasem glukuronowym lub siarkowym.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Toksyczność po podaniu jednorazowym*

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej, LD<sub>50</sub> dla deksametazonu w ciągu pierwszych 7 dni wynosi 16 g/kg mc. u myszy oraz ponad 3 g/kg mc. u szczurów. Po jednorazowym podaniu podskórnym, LD<sub>50</sub> u myszy wynosi więcej niż 700 mg/kg mc. oraz około 120 mg/kg mc. u szczurów, w ciągu pierwszych 7 dni. W ciągu 21 dniowego okresu obserwacji, wartości te uległy zmniejszeniu, co interpretuje się jako konsekwencję ciężkich schorzeń infekcyjnych spowodowanych immunosupresją hormonalną.

#### *Toksyczność po podaniu wielokrotnym*

Brak danych dotyczących przewlekłej toksyczności u ludzi i zwierząt. Zatrucia wywołane kortykosteroidami nie są znane. W przypadku długotrwałego leczenia dawkami powyżej 1,5 mg/dobę, można spodziewać się wyraźnych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

#### *Potencjalna genotoksyczność i rakotwórczość*

Dostępne wyniki badań z zastosowaniem glikokortykosteroidów nie wykazują jakichkolwiek klinicznie znaczących właściwości genotoksycznych.

#### *Toksyczny wpływ na reprodukcję*

W badaniach na zwierzętach, obserwowano rozszczenie podniebienia u szczurów, myszy, chomików, królików, psów i naczelnych; nie u koni i owiec. W niektórych przypadkach te wady łączyły się z wadami ośrodkowego układu nerwowego i serca. U naczelnych, efekty w mózgu obserwowano po ekspozycji. Ponadto wzrost wewnątrzmaciczny może być opóźniony. Wszystkie te efekty były widoczne przy wysokich dawkach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kreatynina  
Sodu cytrynian (do ustalenia pH)  
Disodu edetynian  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po otwarciu ampułki: Po otwarciu produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użycia została wykazana przez 48 godzin w temperaturze 25 °C (w warunkach ochrony przed światłem) i 2 do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien być on dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2 do 8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu ampułki, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Roztwór do wstrzykiwań jest zawarty w 1 mL lub 2 mL ampułkach z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I z jednym punktem przełamania. Ampułki oznaczone są kolorową obwódką.

Ampułki zapakowane są w osłonkę. Osłonki zapakowane są w tekturowe pudełka.

Wielkości opakowań:

3, 10, 25, 50 lub 100 ampulek po 1 mL

5, 10, 25, 50 lub 100 ampulek po 2 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Po otwarciu produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast. Należy wyrzucić wszystkie niewykorzystane pozostałości.

Ten produkt leczniczy powinien być sprawdzony wizualnie przed użyciem. Można podać tylko przezroczysty i wolny od cząsteczek roztwór.

Dexamethasone Kalceks roztwór do wstrzykiwań/do infuzji najlepiej podawać w postaci bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego lub wstrzyknięcia do rurki infuzyjnej. Jednakże, roztwory do wstrzykiwań są zgodne z następującymi roztworami do infuzji (250 mL i 500 mL):

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) roztwór glukozy
- płyn Ringera.

Podczas łączenia z roztworami do infuzji należy wziąć pod uwagę informacje od odpowiednich wytwórców dotyczące ich roztworów do infuzji, w tym dane dotyczące zgodności, przeciwwskazań, działań niepożądanych i interakcji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E

LV-1057 Rīga  
Łotwa  
Tel.: +371 67083320  
E-mail: kalceks@kalceks.lv

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 26779

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 grudzień 2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/03/2023